

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 442

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mahieddine MENOUAR

Né le 6 Octobre 1926, à EL-MILIA (Département de Constantine)

présentée et soutenue publiquement le

**L'HEPARINISATION
ANTI-ATHEROMATEUSE
ET SES MODES D'APPLICATION**

Président : Monsieur M. MOUQUIN (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mahieddine MENUAR

né le 6 octobre 1926 à El-Milia (Département
de Constantine)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le



--:-

L'HEPARINISATION ANTI-ATHEROMATEUSE

ET SES MODES D'APPLICATION

--:-

Président : Monsieur M. MOUQUIN (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN.....Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR.....Jean VERNE

I. PROFESSEURS

	MM
Anatomie.....	CORDIER
Anatomie pathologique.....	DELARUE
Bactériologie.....	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports.....	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale.....	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale.....	BERNARD J
Carcinologie.....	N.
Chimie Méd.....	JAYLE
Clinique Chir. {	Hôtel Dieu.....BROCQ
	Broussais.....G.d'ALLAINES
	Salpêtrière.....MOULONGUET
	Cochin.....QUENU
Clinique Chir. réparatrice et orthop. }.....	{MERLE d'AUBI- GNE
Clinique de Cardiologie.....	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.....	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.....	MONOD
Clinique de la Tuberculose.....	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.....	{PETIT-
	DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.....	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }.....	DEGOS
Clinique des mal. du sang.....	CHEVALLIER
Clinique mal. du système nerv.....	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO BARIETY J. BESANÇON MOREAU de GENNES
Cliniques Médicales	
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JCANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MEPKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II. PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G.		(DUPOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER(CI) POILLEUX THOMERET VERNE(J M)
Ana. Path.	(Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. Chir.	(MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH
Bactériologie	(CHRISTOL NEVOT	Pat. expé- riment.	(POLONOVSKI J DUPERRAT TUCHMANN BULLIARD COUJARD N....
Biol. méd.	BOURLIERE		
Chimie méd.	(ETTORI POLONOVSKI J		
Dermato-syphil.	DUPERRAT		
Embryologie	TUCHMANN		
Histologie	(BULLIARD COUJARD N....		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal. infect.	BASTIN		
Médecine)	(DEROBERTE	Pat. méd.	(LAMOITE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH
légale et	(GAULTIER		
du Trav.)	(HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE		
	(GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Obstétrique	(BREGEAT DESVIGNES	Pédiatrie	(POLONOVSKI CI. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL
Ophtalmo-)	(JUDET		
logie)	(AUBRY	Pharmacol.	(BARGETON DEJOURS PARROT
Orthopédie	(MADURO		
Oto-rhino-)	(BRUMPT		
laryngo.)	(CHABAUD	Physiol.	(DJOURNO GOUGEROT KREIS
Parasito.	CHABAUD		
Parasito.col.	(ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Physique médicale Pneum.phthis.	(

MM.		MM.	
Psychiatrie	{ BARUK PICHOT	Stomato	{ CHAPUT-Mme GERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique ch	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER	{ BROUET	
	{ LEGER	{ DREYFUS	
	{ PADOVANI	{ FAUVERT	
	{ ROUX	Clinique mé.	HAGUENAU
	{ RUDLER		HAMBURGER
	{ SICARD		KOURILSKY
Clinique } { ECALLE			MARCHAL
obstét. } { MAYER			{ SOULIE
Clinique } { OFFRET			
ophtal } { RENARD			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
..... Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
..... METIN
..... QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mes Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548802_0060

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur M. MOUQUIN

Professeur de Clinique Cardiologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine de Tours :

Monsieur le Professeur ARON

Directeur de l'Ecole de Médecine de
Tours

Monsieur le Professeur VIALLE

Chef de Service de la Chaire de
Clinique Chirurgicale

En remerciement de leur
enseignement.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux.

L'HEPARINISATION ANTI-ATHEROMATEUSE
ET SES MODES D'APPLICATION

-:-

INTRODUCTION

--

L'héparine a été la base d'un nouveau traitement qui devait transformer le pronostic de diverses affections cardiovasculaires et hématologiques, et aussi les suites opératoires de maintes interventions : il s'agit du traitement anticoagulant, qui exerce une action préventive des plus précieuses sur la formation de thrombi, de caillots, et donc des accidents emboliques.

Mais il semble qu'une nouvelle propriété, d'ailleurs complémentaire de l'effet anticoagulant, puisse être attribuée à l'héparine, et étendre ainsi les indications de cette précieuse substance. Il s'agit d'une action sur les lipides plasmatiques, qui sont ainsi diminués. Or ces modifications lipoprotéiques du plasma sont à l'origine même d'un traitement étiologique préventif et curatif de l'athérosclérose. On rejoignait ainsi, par des voies différentes, des indications thérapeutiques assez analogues, mais en agissant sur des facteurs différents dont la réunion donne aux affections cardiovasculaires toute leur gravité. On sait d'ailleurs que dans la formation des thrombi, des théories se sont opposées, selon que l'on considérerait comme primitif le trouble pariétal vasculaire, ou comme première en date l'augmentation de la coagulation sanguine permettant la constitution du caillot.

Actuellement une forte proportion de la pathologie de l'adulte dérive des lésions vasculaires de type scléreux, qu'il s'agisse d'atteinte des coronaires, avec ses conséquences d'angor, d'infarctus du myocarde, d'embolies pulmonaires ou cérébrales, avec de possibles hémiplésies, ou encore de lésions d'artérite locale, intéressant principalement les membres inférieurs, avec leurs risques d'infirmité et aussi d'accidents emboliques.

Tout concourt donc actuellement, acquisitions dans le domaine de la physiopathologie des lésions vasculaires scléreuses et des modifications des lipoprotéines sanguines, dans le domaine des effets thérapeutiques de l'héparine, et enfin dans le domaine médico-social d'une recrudescence des affections cardiovasculaires, rançon d'une civilisation qui apporte et un régime alimentaire trop riche, et un sédentarisme nuisible à la circulation, tout concourt donc pour donner à l'héparinisation une place de choix dans l'arsenal thérapeutique moderne.

Il y a dans cette question un double intérêt qui nous a particulièrement attiré :

- d'une part, un intérêt pratique, puisqu'il s'agit de prévenir ou de traiter une affection très largement répandue, au pronostic vital assez sombre, et en tous cas souvent invalidante ; d'autre part, un intérêt dogmatique, puisque l'emploi de l'héparine implique l'étude des variations des lipoprotéines sanguines sous l'influence de divers facteurs, alimentaires, thérapeutiques, physiologiques, mais aussi physiopathologiques.

Si vraiment l'on disposait d'un moyen de prévenir la formation des lésions athéroscléreuses, qui dans une certaine mesure semblent

appartenir au vieillissement physiologique de l'appareil circulatoire, on aurait fait un grand pas dans la conservation, chez l'adulte et le vieillard, de fonctions vitales qui sont généralement les premières à fléchir. Et comme, soit dit en passant, 25 % de la population française actuelle sont représentés par des sujets de 55 ans ou davantage, on peut admettre que la lutte contre la sclérose artérielle prend une signification médico-sociale et économique des plus importantes.

°°°

Anticoagulant type, l'héparine apparaît donc actuellement aussi, sinon surtout, puisque dans sa première indication elle est souvent remplacée ou complétée par les dérivés de la coumarine, comme dotée de propriétés "lipoconversantes", et donc directement antiathéromateuses. Des arguments expérimentaux, biologiques, cliniques, physiopathologiques, permettent aujourd'hui d'affirmer la réalité de ces propriétés, et de leur utilisation en clinique humaine.

Nous avons donc adopté le plan de travail suivant : nous verrons, sur des bases biologiques, cliniques et aussi expérimentales, ce qu'il faut savoir de ces propriétés lipidoconversantes nouvellement attribuées à l'héparine, et qui expliquent retrospectivement son efficacité en pathologie cardiovasculaire où seul l'effet anticoagulant était recherché ;

- nous exposerons ensuite les modes d'introduction de l'héparine en particulier lorsque l'effet lipidoconversant est recherché : injections intra-veineuses et intra-artérielles, qui continuent à conserver leurs indications, mais qui se complètent de l'emploi de la voie intra-dermique, et aussi, bien intéressante,

de la voie sublinguale. Expérimentalement, on a réussi à créer une héparinisation régionale qui peut être utile en clinique humaine.

- Mais comme toute thérapeutique active a ses revers, nous indiquerons également les incidents et accidents susceptibles d'être provoqués par l'héparinisation, nous laisserons de côté les complications hémorragiques, évitables par une bonne technique, bien connues aujourd'hui et qui relèvent de l'indication anticoagulante stricte ; nous voulons davantage parler de certains phénomènes de choc, d'ailleurs peu fréquents, généralement bénins, et qui n'empêchent pas la balance de pencher du côté d'un bilan positif de l'héparinisation.

- II -

LES PROPRIETES LIPIDOCONVERSANTES
DE L'HEPARINE

-:-

C'est toujours par un bénéfique cercle vicieux entre les techniques biologiques et les recherches physiopathologiques que des questions comme celles que nous abordons ici peuvent rapidement progresser.

Parmi ces techniques, l'électrophorèse occupe ici une place prédominante. L'électrophorèse des lipoprotéines sériques a permis en effet de progresser dans la connaissance de l'athérosclérose, puisqu'on a pu caractériser cette affection par une augmentation des bêta-2-lipoprotéines, macromolécules inutilisables par l'organisme, et vraisemblablement à l'origine des dépôts artériels. Sous l'action de l'héparine, on observe une diminution de ces molécules transformées en fractions plus petites, et assimilables directement. La méthode électrophorétique quantitative permet de vérifier les modifications des bêta-2-lipoprotéines chez les malades atteints d'athérosclérose, avant et après traitement par l'héparine. Inversement, l'on a mis au point (BURSTEIN) une nouvelle méthode de dosage des bêta-lipoprotéines sériques en utilisant l'héparine qui, en présence de Ca Cl_2 et d'une force ionique faible, précipite, sélectivement, les bêta-lipoprotéines sériques, ce qui permet ensuite le dosage opacimétrique des bêta-lipoprotéines.

Mais, pour en arriver là, il a fallu de longues et multiples recherches, portant aussi bien sur l'analyse du type physicochimique des lipides véhiculés dans le plasma (mesure de la chylomicronémie, de la densité optique au spectrophotomètre pour évaluer la phase lipidique insoluble en émulsion dans le sérum ; épreuves de floculation type test de KUNKEL, et surtout électrophorèse et ultracentrifugation lipidiques, pour discriminer les diverses lipoprotéines totalement solubilisées dans le sérum à la phase lipidique), - que sur les épreuves dynamiques, explorant les possibilités de conversion des différentes formes lipidiques entre elles. Les deux ordres de méthodes, d'ailleurs, se complètent, et sont même solidaires, puisqu'à l'exploration de la charge lipidique du plasma de représentation hétérogène, assurée par les premières méthodes, s'ajoutent nécessairement les déterminations des possibilités de transition entre les différentes formes représentées (J.L. de GENNES).

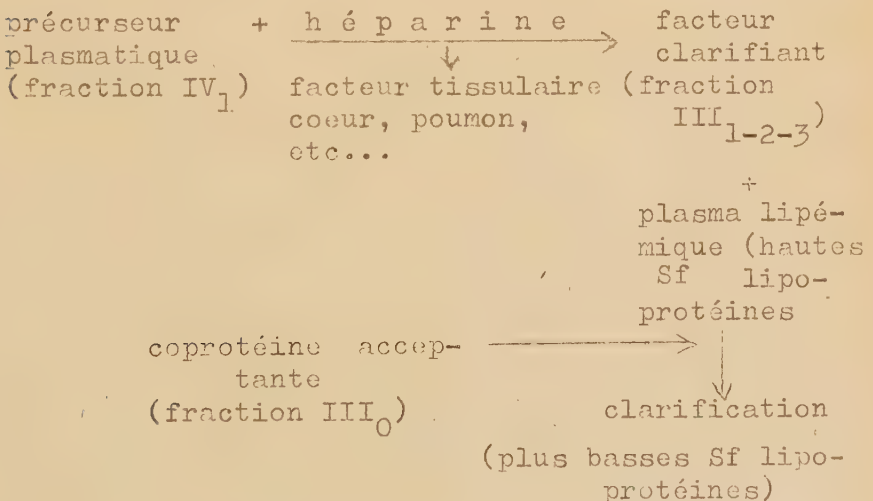
Bien avant la phase des traductions cliniques, l'athérosclérose ne comporte, pendant des années, qu'une lipidoprotéïnémie perturbée, quantitativement et surtout qualitativement. On voit donc tout l'intérêt prophylactique que possède l'étude des lipides sériques.

Parmi les agents susceptibles de modifier les lipides sériques, nous retiendrons, en dehors du sulfate de protamine, l'héparine dont les propriétés de clarification sur la lipémie sont connues depuis quelques années seulement.

Dès 1943, on avait remarqué, d'ailleurs fortuitement, (HAHN) que la lipémie post-prandiale du chien était immédiatement clarifiée

par l'injection d'héparine dans la circulation, ce qui put également être obtenu in vitro. Diverses hypothèses cherchèrent à expliquer la formation, l'apparition du facteur clarifiant que ANDERSON montra comme libéré seulement in vivo par l'injection intravasculaire d'héparine et provenant primitivement d'une modification intraplasmatique sous l'action de l'anticoagulant. Puis on considéra le phénomène comme dû à un facteur tissulaire (ANFENSEN) et l'on isola un facteur pré-curseur pré-existant dans le plasma, et situé électivement dans la fraction IV_1 du fractionnement de COHN, effectué sous éthanol à basse température. Il s'agissait de l'heparin clearing factor, produit d'une triple combinaison, électivement sélectionné dans la fraction III de COHN. Cette fraction possède une activité clarifiante 14 fois plus intense que celle du plasma hépariné d'origine.

On a enfin établi que le phénomène de clarification se complétait de l'intervention d'une coprotéine acceptante située dans la fraction III_0 . J.L. de GENNES a représenté l'ensemble du phénomène par le schéma suivant :

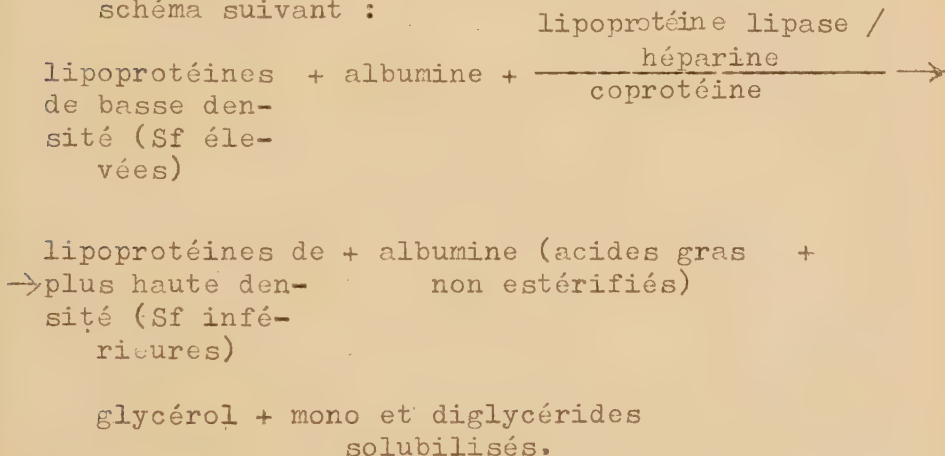


In vitro, l'étude du phénomène de clarification du plasma a permis de reconnaître tout d'abord des modifications strictement intraplasmatiques : il existe une phase lipidique en émulsion dans le plasma ou le sérum, puis surviennent des modifications de la phase lipidique solubilisée dans le sérum sous forme de lipoprotéines, ce qui a pu être établi par l'électrophorèse protidique, méthode de Tiselius, ou sur papier, par l'électrophorèse lipidique sur papier. L'étude élective des deux fractions a fait apparaître des modifications de leur charge électrique plutôt qu'une véritable mutation des lipoprotéines. GORDON et POLONOVSKI sont arrivés à la conclusion de probabilité que les acides gras libérés au cours du processus, puis redistribués parmi leurs différents accepteurs, qui sont les bêta-globulines, les alpha-globulines, l'albumine, semblent revendiquer la plus grosse responsabilité de ces modifications électriques. Mais ces modifications sont faibles et fugaces, car les acides gras sont rapidement utilisés métaboliquement in vivo.

Enfin, avec l'ultracentrifugation on explore l'identité non plus électrique, mais densimétrique des lipoprotéines ; on connaît mieux ainsi leur état moléculaire ; Cependant cette méthode a confirmé la réorientation des lipoprotéines au cours de la clarification. L'héparine ajoutée au plasma in vitro ne modifie nullement les conditions de flottaison des lipoprotéines de basse densité, mais in vivo, l'héparine, et in vitro le plasma post-héparine et le facteur clarifiant purifié de la fraction III_{1,2,3} diminuent rapidement les classes Sf élevées. Dans le mécanisme de clarification du plasma, il faut faire intervenir également une fuite extra-plasmatisque des

lipides, ce que l'on a pu établir par la modification de la concentration plasmatique des diverses catégories chimiques de lipides, ou par l'étude de la disparition des graisses neutres introduites dans la circulation.

Et cependant, tout demeure obscur, ou presque, dans le mécanisme de la clarification du plasma par l'héparine. On sait cependant que la réaction est de type enzymatique, qu'elle paraît centrée sur une hydrolyse des triglycérides. En fait, l'heparin clearing factor répondrait mieux à l'appellation de lipoprotéin lipase, enzyme existant normalement dans de nombreux tissus. ANFINSTEN a proposé pour représenter la clarification par héparine, le schéma suivant :



Le rôle physiologique de cette réaction est encore mal connu. Le choc anaphylactique produit une forte héparinémie endogène qui possède une activité clarifiante. Mais il existe une clarification spontanée de la lipidémie post-prandiale. Et sans héparine exogène, le lipoprotéin lipase spontané ne possède pas semble-t-il d'activité enzymatique. Chez les sujets ayant un taux élevé d'héparine endogène

circulante, il existe selon ENGELBERG un facteur clarifiant circulant actif (sur le plasma et non sur le sérum).

La tendance actuelle retire à l'héparine son rôle exclusif ou au moins important dans la clarification du sérum chargé de lipoprotéines car d'autres substances ont ce même pouvoir clarifiant.

°
° °

Les recherches de LABORIT et collaborateurs ont porté sur la conversion des lipoprotéines sériques dans le traitement préventif ou curatif de l'athérosclérose. Ces auteurs ont rappelé que des doses de 5 à 10 mg d'héparine par voie veineuse suffisent chez l'homme normal à clarifier le sérum sanguin, alors que ces doses sont inopérantes chez l'athéroscléreux. GOFMAN a pu montrer expérimentalement que l'héparine se montre capable chez le lapin de transformer les grosses molécules lipido-protéiques en petites molécules, et d'empêcher l'apparition expérimentale de l'athérosclérose chez l'animal soumis à un régime hypercholestérolé. Des doses sans action anticoagulante, de l'ordre de 50 à 100 mg d'héparine par voie intra-musculaire, une fois par semaine, vont également modifier le volume des molécules protéolipidiques chez l'homme atteint d'athérosclérose.

On sait aujourd'hui que l'héparine endogène est sécrétée par les Mastzsellen, sécrétion qui est bloquée par l'excitation sympathique et aussi par l'injection d'adrénaline. Chez les sujets atteints d'athérosclérose, MARMONT a démontré l'existence d'une hypohéparinémie, secondaire selon lui à un spasme adrénérgique. On retrouve ici les conceptions classiques de LERICHE, selon lesquelles le spasme, c'est-à-dire le fonctionnel, crée l'athérome,

c'est-à-dire l'organique. Les auteurs modernes ajoutent avec LABORIT que ce mécanisme s'effectue par l'intermédiaire du trouble du métabolisme lipidoprotéique du sérum sanguin. Et la grande fréquence actuelle des athéromatoses s'expliquerait par les stress de la vie moderne, qui provoque une réaction adrénurgique de l'organisme vis-à-vis du milieu extérieur et intérieur. Le tabagisme, souvent incriminé dans la pathogénie de l'athérosclérose, s'expliquerait par une lumière nouvelle provenant de l'effet excito-ganglionnaire avec libération d'adrénaline, que possède la nicotine.

Mais pour obtenir une lipidoconversion des molécules sériques il faut utiliser l'héparine d'une façon totalement différente de celle qui assure la prévention des thrombi et embolies. Il s'agit d'imprégner de façon continue, à des doses physiologiques, l'organisme menacé, par des doses permanentes d'héparine. Nous verrons que diverses techniques ont été proposées pour aboutir à ce résultat.

°°°

Revenons une fois encore sur les propriétés anti-athéromateuses de l'héparine, qui ont été connues après les propriétés anticoagulantes de cette substance. Propriétés angiotrophiques et angiospasmolytiques ont été également à la base des indications premières de l'héparinisation. Déjà ces propriétés étaient satisfaisantes dans la lutte contre la sclérose vasculaire, puisque l'effet trophique pariétal, artériel et veineux, permet de restaurer les altérations pariétales des vaisseaux. On savait aussi que l'héparine possédait un pouvoir angiospasmolytique également utile dans l'indication thérapeutique indiquée.

Quant aux propriétés anti-athéromateuses, TAMCHES, du Caire, les exposait en 1953, à l'aide de petites doses d'héparine données tous les deux jours. Il a obtenu de bons résultats dans quelques cas d'angine de poitrine véritable, avec disparition des altérations électrocardiographiques du segment ST et de l'onde T à l'épreuve d'effort. Les infarctus ont également bénéficié de l'héparine associée aux anticoagulants de synthèse qui ne possèdent pas, eux, la propriété anti-athéromateuse. Les artérites cérébrales séniles et préséniles ont également bénéficié de l'action trophique de l'héparine.

Tous ces faits incitent donc à utiliser l'héparine à dose faible, non anticoagulante, ce qui est une circonstance heureuse ; car à dose anticoagulante, l'héparine provoque une réaction homéostatique secondaire avec hypercoagulabilité au moment de l'arrêt de la médication. Pour lutter contre la sclérose vasculaire et ses conséquences, il faut donc un traitement continu à doses physiologiques, en particulier pendant l'excitabilité maxima du système adrénergique, c'est-à-dire pendant le jour. On a cherché à réaliser une imprégnation héparinique subcontinue, à doses physiologiques incapables de provoquer une réaction inverse, et sous une forme de traitement pouvant être longtemps poursuivi, puisqu'il s'agit d'un syndrome chronique. Nous allons voir les solutions qui ont été données à ce problème.

- III -

MODES D' ADMINISTRATION

-:-

Qu'il s'agisse, comme au début de l'héparinisation, de lutter contre une hypercoagulabilité sanguine, contre un spasme vasculaire, ou, comme on le veut actuellement, de prévenir les lésions pariétales d'athérosclérose, il était tentant, et logique, de faire pénétrer directement l'héparine dans le torrent circulatoire, geste d'autant plus justifié que les récents travaux ont montré, chez les athéroscléreux, une hypo-héparinémie.

Indiquons déjà que le choix des voies d'introduction exclut d'emblée la voie digestive, puisque l'héparine est rapidement inactivée au niveau du tractus digestif.

Voie veineuse et voie artérielle, intéressantes par la rapidité de leur action, désavantageuses lorsqu'il s'agit d'un traitement de longue haleine ; voie intra-musculaire, voie sous-cutanée ou intra-dermique, voie per-linguale enfin.

°°°

a) Voie intra-veineuse :

Il est inutile d'en souligner les inconvénients dans un traitement continu. Cette voie d'introduction continue, par contre, à être

avantageuse dans le traitement et la prévention des thromboses, à évolution limitée. Des recherches ont été faites pour préciser le sort de l'héparine ainsi introduite dans le courant circulatoire.

FONTAINE et ses collaborateurs ont étudié l'élimination de l'héparine injectée à la dose de 100 mg dans la veine chez neuf sujets normaux. L'élimination urinaire représente environ 40 % de la dose injectée par voie veineuse. Lorsque la dose est élevée à 150 mg, l'élimination urinaire n'augmente pas en proportion, puisqu'elle n'a jamais dépassé 60 % de la dose, de plus le temps d'action de l'héparine paraît allongé, puisque l'élimination urinaire persiste après douze heures. L'absence d'héparine dans les urines témoignant de sa disparition dans le sang, le contrôle de l'élimination urinaire peut donc être utilisé pour suivre l'héparinisation sans avoir à déterminer l'héparinémie.

Mais que devient la fraction de 50 ou 60 % d'héparine non éliminée dans les urines, donc dégradée dans l'organisme ? Il semble que l'héparine injectée dans les veines se fixe sur certaines protéines plasmatiques. Si en même temps que l'héparine on injecte de la protamine, on ne retrouve plus d'héparine dans les urines. La protamine doit donc favoriser la dégradation de l'héparine.

BEAUMONT et HIMBERT ont déterminé après injection intraveineuse d'héparine, le taux de la substance dans les urines et aussi dans le sang. Ces dosages ont été effectués chez 28 sujets atteints de cardiopathies valvulaires compensées, d'angine de poitrine sans infarctus ni défaillance cardiaque, l'héparinisation étant indiquée pour prévenir des accidents de thrombose, ou les traiter une

fois constitués, ou encore pour lutter contre l'angor. La fonction rénale était normale chez 22 de ces sujets. Les doses ont varié entre 50 et 300 mg. Chez les six sujets atteints d'affections rénales, la dose a été de 100 mg d'héparine.

L'héparinémie s'est montrée de durée variable selon la dose injectée chez les sujets à fonction rénale normale. Avec une dose de 50 mg, l'héparinémie persiste de 3 à 5 heures, avec une dose de 100 mg, de 5 à 9 heures, avec une dose de 250 mg, huit heures, avec 300 mg, douze heures. Le maximum d'héparinémie est atteint en cinq minutes, la courbe s'abaisse ensuite rapidement au début, puis lentement, la pente étant d'autant plus forte que la concentration plasmatique maxima était plus élevée. Aussi, en doublant la dose d'héparine injectée, on ne double pas la durée de l'héparinémie décelable.

Si la fonction rénale est perturbée, le taux maximum au bout de cinq minutes est plus élevé, l'élimination est plus lente, la courbe est plus aplatie. Mais ici on observe des modifications de la coagulation, hypocoagulabilité dépendant de la vitesse de disparition de l'héparine du sang et de la coagulabilité initiale du sang du malade traité.

L'élimination urinaire d'héparine a été le $\frac{1}{5}$ ou le $\frac{1}{3}$ de la dose injectée dans la veine, avec élimination débutant en quelques minutes et cessant peu après la disparition de l'héparinémie. Ceci chez les sujets à fonction rénale normale ; dans le cas contraire, l'élimination urinaire est faible.

Puisque 20 à 33 % de la dose injectée dans la veine sont éliminés par le rein, il faut admettre que 70 à 80 % de l'héparine injectée sont éliminés ou détruits par un autre méca-

nisme qui reste encore à préciser.

Citons une technique d'héparinisation régionale encore au stade expérimental proposée par GORDON et PERKINS récemment. Pour assurer une héparinisation restant localisée au territoire vasculaire d'un membre, ces auteurs ont perfusé chez le chien l'héparine par voie artérielle de façon continue, et en même temps la protamine dans la veine fémorale ; les doses sont calculées de telle sorte que l'héparine est neutralisée, ce qui est obtenu avec la proportion de 6 de protamine pour 5 d'héparine, par exemple 300 et 250 mg. On pourrait ainsi assurer une héparinisation massive mais locale, sans dangers pour l'ensemble de l'organisme.

°°°

b) Voie artérielle :

Elle est évidemment indiquée dans le traitement des thromboses artérielles. Lorsque celles-ci se forment secondairement à la sclérose des parois artérielles, l'héparinisation par voie artérielle est sans action. Ce qu'il faut, c'est une action préventive.

REMY et collaborateurs ont apporté des statistiques concernant le traitement des artérites des membres inférieurs par l'héparinisation endo-artérielle, parfois alternée d'ailleurs avec les injections endo-veineuses. La voie veineuse seule leur a paru inopérante. Ils cherchent à obtenir un fond continu d'héparinisation, avec une dose totale de 400-500 mg par jour diminuée progressivement d'après l'état clinique.

Ils ont ainsi traité des thromboses d'allure aiguë ou subaiguë compliquant une attente

artérielle chronique, puis ont élargi les indications. Le traitement héparinique endo-artériel est utilisé par REMY en cas de poussée évolutive, de douleurs permanentes rebelles, de lésions nécrotiques menaçantes ou constituées, thrombo-artérites avancées, ou échec des traitements classiques de formes débutantes.

Ils expliquent leurs résultats par l'action préventive sur l'extension de la thrombose ; mais aussi par l'action lipotrope de l'héparine, par son effet préventif probable sur les altérations de l'endothélium artériel, par l'antagonisme héparine - système sympathique (DONZELOT et KAUFMANN). qui rendent compte de l'action sur les processus non aigus. Injectée en amont d'une oblitération, l'héparine représente donc le traitement de choix des thromboses extensives, des thrombo-artérites avec menaces de gangrène, ou lésions nécrotiques constituées.

°°°

c) Voie intra-dermique :

C'est dans la prévention et le traitement des phlébites que C. OLIVIER a préconisé l'héparinothérapie par voie intradermique. L'indication nous éloigne donc des lésions chroniques pariétales par sclérose artérielle. Ce mode d'introduction remplace avantageusement selon OLIVIER la voie veineuse impossible à utiliser deux ou trois fois par jour pendant de longues semaines. Une solution d'héparine titrant 100 U.I. par mg donc d'une concentration de 20 %, permet d'introduire 100 mg toutes les huit heures ou 120-140 mg toutes les douze heures. Mais il s'agit ici essentiellement d'un effet anticoagulant.

°°°

d) Voie sublinguale :

Ce moyen d'administration est au contraire tout à fait indiqué lorsqu'il s'agit d'une héparinisation de longue haleine, respectant la coagulabilité sanguine normale, mais agissant sur les lipoprotéines plasmatiques dans un traitement préventif et curatif de l'athérosclérose.

La voie sublinguale a été proposée pour l'héparine en 1951 par LIWINS. Depuis, LABORIT en France, SCARDIGLI en Italie, l'ont à leur tour utilisée.

Utilisant des doses faibles d'héparine, sans action sur la coagulation sanguine, mais capables d'agir sur la conversion des molécules lipoprotéiques, LABORIT a réalisé par la voie sublinguale une imprégnation héparinique subcontinue vérifiée par les tests biologiques, temps de coagulation sur lame lorsque les doses ont été élevées, mais surtout variations du lipidogramme par électrophorèse sur papier pour les doses faibles, 30 à 60 mg, ce qui a permis de vérifier la conversion des grosses molécules lipoprotéiques.

LABORIT a associé à l'héparine le facteur lipocaïc du foie, assurant le métabolisme des molécules lipoprotéiques rendues métabolisables par l'héparinisation, L'hormone lipocaïc pouvant être administrée par voie digestive LABORIT a utilisé des glossettes dosées à 10 mg de chacune des substances.

L'effet anticoagulant de l'héparine n'a été recherché que pour vérifier l'absorption sublinguale de doses élevées non indiquées dans le traitement des troubles du métabolisme lipidique.

L'effet de l'association héparine-lipocaïc par voie per-linguale sur la conversion des grosses molécules lipido-protéiques du sérum a été suivi par étude électrophorétique. Ces dosages ont été faits chez des malades héparinisés pour sclérose artérielle authentifiée par une coronarite évolutive, une artérite des membres inférieurs, une hypertension artérielle avec signes d'artériosclérose à l'examen du fond d'oeil. Un examen du sérum avant le traitement, puis sa répétition au cours du traitement ou après lui, ont toujours permis de constater un déplacement de la tache correspondant aux albumines, avec maximum d'intensité au niveau des globulines alpha et bêta. Ces taches se sont atténuées et déplacées après administration de l'héparine-lipocaïc. Résultats absolument constants et dans tous les cas l'absorption de glossettes d'héparine-lipocaïc provoque une augmentation de la mobilité des lipoprotéines. Modifications d'ailleurs réversibles par la cessation de la médication pendant quelque temps. Tout se passe comme si la présence du médicament provoquait une dépolymérisation des associations lipido-protéidiques, une nouvelle condensation se produisant à nouveau dès que le médicament a disparu.

La teneur du sérum en lipides totaux n'est pas modifiée. Tout au plus est-elle parfois légèrement diminuée après absorption prolongée de l'association héparine-lipocaïc. La cholestérolémie est plus fréquemment diminuée, encore que faiblement, alors que le rapport $\frac{\text{cholestérol total}}{\text{cholestérol estérifié}}$ tend à diminuer.

La mobilité des lipidoprotéines a été augmentée lorsque les glossettes ont été administrées après un repas gras, c'est-à-dire lors

d'une poussée de lipidémie. Il y a là peut-être une indication à retenir pour la thérapeutique.

La voie sublinguale paraît donc remplir les exigences du traitement de longue haleine de l'athérosclérose, tant par sa facilité que par son efficacité sur la mobilisation des lipoprotéines sériques.

SCARDIGLI et collaborateurs ont eux aussi expérimenté la voie sublinguale dans l'administration de l'héparine sans but anticoagulant, mais pour assurer une action lipidorégulatrice. Ils ont associé non pas des doses égales de lipocaïc et d'héparine, mais 20 mg du premier et 10 mg de la seconde. Leurs expériences ont porté sur une charge unique, et non sur des traitements continus, l'effet étant vérifié par l'héparinémie, l'héparinurie, les modifications lipoprotéiques du plasma afin de préciser l'activité de l'héparine absorbée, modifications étudiées soit par turbidimétrie sérique, soit par électrophorèse sur papier après coloration au Soudan noir.

Les auteurs italiens donnant de 50 à 200mg ont dû constater un effet anticoagulant ; ils ont vérifié les résultats de LABORIT sur l'augmentation de la vitesse de migration des différentes fractions lipoprotéiques, comme on l'observe pour l'administration parentérale de l'héparine. Cette variation de vitesse de migration s'accompagne naturellement d'un déplacement quantitatif des différentes fractions, par transfert des lipides du groupe lipoprotéique le plus lent dans le groupe le plus rapide. On note ainsi une variation du rapport lipoprotéique bêta-alpha, qui atteint son maximum vers la quatrième heure qui suit l'adminis-

tration. Parallèlement, SCARDIGLI a remarqué une clarification du plasma, objectivée par les valeurs de densité optique. Après repas gras enfin (100 g de beurre) la dose de 50 mg d'héparine par voie sublinguale a permis d'observer une courbe lipémique normale, mais d'intensité et de durée diminuées par l'héparine sublinguale.

Il y a donc bien absorption de l'héparine par cette voie, dans une proportion de 20 % environ de la dose administrée. La constante modification de la crase lipidique ainsi provoquée doit pouvoir être utilisée, conclut SCARDIGLI, dans le traitement de l'athérosclérose, et cela d'autant plus que les variations de la coagulation sanguine restent très faibles bien en deçà des valeurs thérapeutiques.

- IV -

INCIDENTS ET ACCIDENTS NON HÉMORRAGIQUES

-:-

Lorsqu'on envisage une nouvelle technique thérapeutique, il faut évidemment considérer les inconvénients possibles de la méthode, et en rechercher les éventuels incidents et accidents.

Avec les doses faibles d'héparine utilisées pour modifier les molécules lipidoprotéiques du sérum, nous avons vu qu'aucune action n'était exercée sur la coagulation du sang. Ce n'est par conséquent pas par des complications hémorragiques que le traitement héparinique de l'athérosclérose risque d'être dangereux.

Existe-t-il d'autres phénomènes secondaires non hémorragiques ?

MATHIEU et ses collaborateurs ont cherché à répondre à la question, mais il s'agissait de traiter des affections vasculaires génératrices de thrombose, donc d'assurer par des doses importantes injectées généralement dans la circulation un état d'hypocoagulabilité.

Cependant ces auteurs ont précisément étudié des manifestations non hémorragiques, donc susceptibles d'apparaître également après des doses faibles, non anticoagulantes. D'eux-mêmes d'ailleurs, ils signalent que les réactions observées sont indépendantes

des doses reques. Ces réactions doivent donc pouvoir s'observer également dans l'héparinisation continue souhaitable dans la prévention et le traitement de l'athérosclérose.

La fréquence des réactions semble très faible : une fois sur 3.000 injections pour CRAFOORD, cependant la littérature fait état de huit réactions mortelles imputables à l'héparine. Les incidents mineurs sont probablement fréquents. Dans les deux éventualités, c'est la voie veineuse qui a été utilisée. On voit alors :

- des réactions apparaissant lors du premier contact du malade avec l'héparine. L'injection intra-veineuse lente de 50 mg d'héparine dans le traitement d'un infarctus du myocarde chez un malade de CHERNOFF, âgé de 54 ans, a été suivie, malgré la lenteur de l'administration, de dyspnée, de cyanose, sueurs abondantes, pouls et T.A. imprenables, picotements et brûlures généralisés avec bientôt éruption urticarienne.

Des faits analogues ont été signalés par d'autres auteurs. Incidents légers et fugaces, ou plus dramatiques, mais toujours sans lendemain.

COHEN a rapporté deux cas mortels dont l'un chez un coronarien, l'autre chez une phlébétique du post-partum.

Les réactions peuvent apparaître en cours de traitement, également sous la forme d'un état de choc. RICHARD d'une part, REISS et HUEBER d'autre part, ont vu les accidents évoluer vers la mort.

Dans un troisième groupe de faits, les réac-

tions apparaissent à la reprise d'un traitement transitoirement interrompu. Ici encore, c'est un état de choc qui se constitue, mortel dans un cas de BROUSTET.

Après une première série bien tolérée, le choc peut apparaître lors d'une seconde série, fort éloignée de la première. Un collapsus grave a ainsi été observé par LENEGRE chez trois malades, avec une évolution mortelle. Chaque fois les accidents sont apparus à la première injection du second traitement. Il semble donc dangereux de répéter les cures d'héparine surtout à bref intervalle.

Enfin, et cela nous intéresse ici particulièrement, des réactions peuvent apparaître au cours du traitement discontinu, institué pour l'effet lipotrope et anti-athéromateux de l'héparine donnée à faible dose, 25 ou 50 mg, parfois injectée une ou deux fois par semaine. J.P. SOULIER a indiqué que si ce traitement ne modifiait pas la coagulation, il pouvait cependant entraîner des réactions. Réactions momentanées, bénignes, mais peut-être aussi selon MATHIEU, défavorables pour l'évolution de la maladie causale. Cet auteur a traité un athéroscléreux par deux injections de 25 mg d'héparine par semaine. Les deux premières injections furent bien tolérées, mais à partir de la troisième, le malade accusa des sensations de chaleur dans les pieds, des douleurs dans les mollets, au niveau de la colonne vertébrale, avec un certain degré d'agitation. On dut interrompre par prudence la série d'injections. Une autre malade de MATHIEU, âgée de 73 ans, soumise à un traitement semblable toléra les quatre premières injections. Puis elle fit à la cinquième et à la sixième séances un tableau de choc sévère, avec pâleur, angoisse, douleur précordiale, hypotension

marquée. La malade atteinte de coronarite vit par ailleurs le nombre et l'intensité de ses crises angineuses s'accroître.

Ces réactions, polymorphes, paraissent indépendantes de la dose injectée et de la marque d'héparine utilisée. Elles semblent davantage liées à la gravité de la maladie causale, à l'état de résistance des malades, à leur âge avancé aussi. On a incriminé les impuretés des préparations d'héparine, une réaction aux pyrogènes, une intolérance à l'héparine, des accidents hyperergiques lors du premier contact sur un terrain allergique, une sensibilisation antérieurement acquise et réalisant l'actuelle allergie, ce qui paraît le cas dans de nombreuses observations. Peut-être l'héparine, même pure, peut-elle se comporter sinon comme un antigène complet, au moins comme un haptène, antigène incomplet déclanchant des réactions antigéniques par combinaison avec une substance protéique. Le temps de latence observé dans certains cas concorderait avec une réaction anaphylactoïde.

Mais le terrain lui-même, cardiovasculaire, doit bien intervenir dans cette sensibilisation en se comportant elle-même comme un agent d'agression. En particulier lorsque le traitement est discontinu, il peut provoquer des agressions successives qui s'ajoutent à celles de la maladie pour solliciter itérativement le couple hypophyso-surrénalien et aboutir à un épuisement des réactions de défense. Peut-être qu'un certain degré d'hypocoagulabilité sanguine s'ajoute à ces agressions.

Il faut enfin connaître les accidents d'hypercoagulabilité secondaires aux traitements hépariniques discontinus, ou précocement et brusquement interrompus. L'hypercoagulabilité a été observée secondairement à l'interruption du

traitement héparinique, en particulier dans l'infarctus du myocarde. Ce sont alors des chocs infra-cliniques qui risquent d'avoir des conséquences redoutables, au moins sur l'évolution de la maladie causale. L'interruption brusque de l'héparinisation est dangereuse, comme le sont et les doses excessives, et peut-être les doses insuffisantes (JOUVE). La recherche d'une dose efficace mais non dangereuse est aussi indiquée dans l'héparinisation anti-athéromateuse que dans la prévention des embolies. Il faut donc une surveillance vigilante, même aux doses faibles indiquées dans le traitement des scléroses vasculaires. En fait, les accidents de choc restent l'exception en regard du nombre élevé de traitements hépariniques effectués chaque année. Mais ils devaient être signalés.

CONCLUSIONS

-:-

I.- Outre ses propriétés anticoagulantes bien connues et largement utilisées, l'héparine possède une action particulière lipidoconversante, s'exerçant sur les lipido-protéines du sérum sanguin.

II.- Cet effet sur les lipidoprotéines sériques a été mis en évidence par une série de recherches expérimentales, biologiques et cliniques. Celles-ci ont abouti à la conception d'un traitement préventif et curatif des athéroscléroses, d'autant plus justifié que dans ces affections vasculaires, la lipidémie est élevée, et l'héparinémie généralement abaissée.

III.- Nous disposons actuellement de techniques de laboratoire permettant de suivre de très près l'évolution des taux de la lipidémie, et aussi de connaître qualitativement la nature des lipidoprotéines présentes dans le sérum, leur modification sous l'effet d'un repas gras, et de l'administration de l'héparine.

IV.- L'héparine est active sur la lipidémie lorsqu'elle est administrée par voie veineuse, artérielle, intra-dermique et perlinguale. Mais dans le traitement de longue haleine de l'athérosclérose, seule la voie perlinguale paraît utilisable, l'association

du principe lipocaïc à l'héparine paraissant améliorer l'absorption et l'utilisation de l'héparine.

V.- Il ne faut pas négliger les incidents et accidents, à vrai dire exceptionnels, susceptibles de survenir au cours du traitement héparinique discontinu, même à dose faible, non anti-coagulante. Il s'agit de chocs généralement bénins et transitoires, mais on trouve quelques rares exemples d'évolution mortelle. Une surveillance s'impose donc, dans ces héparinisations à dose faible, mais continues, afin que les résultats heureux ne soient pas entachés d'accidents qui devraient interrompre le traitement.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : M. MOUQUIN

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

J.L. BEAUMONT, J. HIMBERT

Taux sanguin et élimination urinaire
de l'héparine après injection intra-
veineuse chez l'homme
Sang XXIV page 918 1953
Presse Méd. LXII pages 527-529 7 avril
1954

BURSTEIN, J. SAMAILLE

Sur une nouvelle méthode de dosage des
bêta-lipoprotéines sériques par l'hépa-
rine
C.R.Acad.Sc. 15 déc. 1956

J.L. de GENNES

L'intérêt des agents modificateurs des
lipides sériques. Action de l'héparine
et du sulfate de protamine
Presse Méd. LXV pages 153-155 26 janv.
1957

E. DONZELOT, H. KAUFMANN

Angor et Héparine
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 2 mai 1952

C.H. DURAND

Recherches sur le titrage de minimas
quantités d'héparine dans le sang nor-
mal et dans les états pathologiques
Sem des Hôp. de Paris XXIV page 2097
1948

J. FAVRE-GILLY

L'héparine

Vigot éd. 8° Paris 1951 56 pp.

R. FONTAINE, P. MANDEL, CUX

Que devient l'héparine injectée par
voie endo-veineuse ?

Etude de son rythme d'élimination chez
l'homme.

Presse Méd. LXI pages 1397-1398 31 oct
1953

L.A. GORDON, V. RICHARDS, H. PERKINS

Regional heparinisation

New Engl.Journ.Med. CCLXV page 1025
29 nov. 1956

Journ.Lab.Clin.Med. XLVIII pages 223-
226 1956

L.B. JAKUES

L'héparine en médecine

Rev. d'Hématol. VII page 74 1952

H. LABORIT, J. DELGA, H. BAYLON, R. HUGONOT,

J. DECHEN

La thérapeutique héparine-lipocaïc
par administration sublinguale

Presse Méd. LXII pages 79-80 23 janv.
1954

L. MATHIEU, M. REMY, Cl. PERNOT, J. METZ,

R. LAGARDE

Les accidents et incidents non hémorra-
giques de l'héparinothérapie

Presse Méd. LXIII pages 1023-1025
9 juill. 1955

R. MOISE, P. METAIS, R. BARBAUD, M. BAUER

Lipoprotéines sériques et héparine.

Etude électrophorétique quantitative
Soc.Méd.Strasbourg 26 fév. 1955

Cl. OLIVIER

L'héparinothérapie par voie intra-
dermique. Application à la prophylaxie
et au traitement des phlébites
Presse Méd. LXI pages 503-504 4 avril
1953

H. PAABY

Les résultats du traitement par l'hépa-
rine dans la maladie thrombo-embolique
et les incidences de la thrombo-embolie
dans une série de malades traités avec
mobilisation précoce
Acta Chir.Scand. CIX pages 319- 326
sept. 1955

J. PIPER

The fate of heparin after intravenous
injection
Acta Pharm.Toxicol. III page 373 1947

M. REMY, P. CADIOT, Cl.PERNOT

L'héparine dans le traitement des arté-
rites des membres inférieurs
Presse Méd. LXI pages 961-962 4 juill.
1953

G. SCARDIGLI, L. SALVINI, A. ARADAS

L'absorption de l'héparine par voie
sublinguale
XVIIIème Journée Thérap.Paris 20 oct.
1955 et Presse Méd. LXIII pages 1140-
1141 27 août 1955

A. TAMCHES

Propriétés anti-athéromateuses de l'hé-
parine. Preuves objectives, cliniques
et biologiques
Presse Méd. LXI pages 1382 24 oct. 1953

TABLE DES MATIERES

- :-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- Les propriétés lipido-conver- santes de l'héparine	17
III.- Modes d'administration	25
a) Voie intra-veineuse	25
b) Voie intra-artérielle	28
c) Voie intra-dermique	29
d) Voie sublinguale	30
IV.- Incidents et accidents non hémorragiques	34
V.- Conclusions	39
VI.- Bibliographie	41

- :-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui ne seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

